

シン シャイレンドラ クマール 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Generation of immunoglobulin V-region somatic hypermutation by GANP in germinal center B-cells
(胚中心機能分子 GANP による免疫グロブリン V 領域遺伝子体細胞突然変異誘導機構)

B細胞の免疫グロブリン遺伝子は、体細胞突然変異やクラススイッチを経て抗体分子の多様性を獲得する。これらの過程は、末梢組織の胚中心(Germinal Center)で行われ、activation-induced cytidine deaminase (AID) による触媒が必須である。GANP (Germinal Center Associated Nuclear Protein) は胚中心で高発現する分子として同定され、抗体の高親和性獲得に必須であることが示されている。そのため、本研究では、GANP と AID との体細胞突然変異機構における分子相互作用について検討を行った。

最初に、GANP タンパク質は、細胞質に局在する AID タンパク質と結合し、AID の核内移行を促進する機能を有していることが示された。その結合の特異性は AID 変異体 (D143A) が GANP と結合しないこと及び AID の核内移行が障害されることによって確認された。GANP の過剰発現によって AID の免疫グロブリン V 領域遺伝子への選択的アクセスを増強した。GANP はアセチル化酵素 (HAT: Histone Acetyltransferase) 領域を有しており、この HAT 領域を介して再構成された免疫グロブリン遺伝子 V 領域のクロマチン構造のヒストンアセチル化亢進と転写促進を誘導することが示された。更に GANP は、転写伸長因子 Spt5 との相互作用により、免疫グロブリン遺伝子 V 領域で活性型 RNA ポリメラーゼ II の繫留を促進することが示された。以上の結果はマウスの胚中心 B 細胞において確認された。すなわち GANP トランスジェニックマウス由来の胚中心 B 細胞は、AID の免疫グロブリン遺伝子 V 領域への移行を促進し、逆に GANP 遺伝子欠損マウス由来の B 細胞では、AID の免疫グロブリン遺伝子 V 領域への移行は抑制されていた。これらの結果から、GANP は AID と B 細胞の細胞質で結合し、AID を核内の免疫グロブリン遺伝子 V 領域に誘導し、さらに免疫グロブリン遺伝子 V 領域のヌクレオソーム領域の転写を活性化することによって、体細胞突然変異を効率よく導入し高親和性抗体産生へと制御していることが証明された。

審査においては、1) GANP/AID 複合体が免疫グロブリン遺伝子 V 領域を認識する機序、2) 組織における GANP の発現パターン、3) APOBEC 遺伝子群との相互作用、4) AID に核移行シグナルがあるのに定常状態では細胞質に留まる理由、5) GANP/AID 複合体における GANP 結合因子 G5PR の役割、などの質疑応答がなされ、申請者からはおおむね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、GANP による AID 制御を介した免疫グロブリン V 領域遺伝子体細胞突然変異誘導機構を解明したものであり、学位授与に値する優れた研究として高く評価された。

審査委員長 エイズ学Ⅲ担当教授

岡田誠治